

УДК 616-006.441:616.15-037

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-108-118

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Л.Б. Куштова, Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина,  
Ю.Ю. Козель, В.В. Дмитриева, О.В. Козюк

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,  
г. Ростов-на-Дону, Россия

*Гетерогенность диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) является причиной неблагоприятного ответа на терапию у 40 % пациентов, поэтому поиск маркеров прогноза течения заболевания актуален.*

*Цель. Изучить содержание в сыворотке крови больных ДВКЛ некоторых факторов роста и их рецепторов для выявления прогностической значимости в течении заболевания.*

*Материалы и методы. У 32 мужчин и 31 женщины (средний возраст – 55,6 года) с ДВКЛ в сыворотке крови через 4 курса полихимиотерапии по схеме R-СНОР методом ИФА определяли уровень факторов роста VEGF-A, VEGF-C, EGF, TGFβ1, IGF-I, IGF-II и их растворимых рецепторов sVEGFR3, sEGFR, sTGFβR2. В качестве нормы принимали показатели здоровых доноров. Статистическую обработку результатов производили с использованием пакета STATISTICA 10.0.*

*Результаты. У всех больных до лечения в сыворотке крови уровень VEGF-A, IGF-I, IGF-II и TGFβ1 превышал показатели нормы в 2,1–4,3 раза, тогда как содержание растворимых рецепторов sEGFR и sTGFβR2 было ниже в 1,4 и 3 раза соответственно, а EGF/sEGFR и TGFβ1/sTGFβR2 – выше в 1,8 и 6,1 раза. Через 4 курса R-СНОР у пациентов с последующей ремиссией уровень VEGF-A и sEGFR нормализовался, по сравнению с показателями до лечения снизились IGF-I, IGF-II, EGF/sEGFR и TGFβ1/sTGFβR2 в 1,6, 1,8, 1,6 и 2,7 раза соответственно, повысился в 2,4 раза sTGFβR2. У больных с неблагоприятным исходом нормализации показателей не отмечалось.*

*Заключение. Применение малоинвазивного и эффективного метода определения содержания некоторых факторов роста и их рецепторов, в частности TGFβ1 и sTGFβR2, VEGF-A и EGF, sEGFR, у больных ДВКЛ может быть эффективным для прогнозирования течения заболевания.*

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, VEGF-A, VEGF-C, EGF, TGFβ1, IGF-I, IGF-II, sVEGFR3, sEGFR, sTGFβR2.

**Введение.** Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – составляет до 50 % всех случаев неходжкинской лимфомы и представляет собой гетерогенную группу заболеваний, имеющих общие звенья патогенеза, но при этом различные клинические и иммуногистохимические особенности, чувствительность к терапии и прогноз.

Несмотря на успех применения стандартных схем химиотерапии СНОР и R-СНОР, а также растущее число прецизионных методов лечения, гетерогенность ДВКЛ остается проблемой, о чем свидетельствуют рефрактер-

ность к терапии, а также рецидивы у 40 % больных [1].

Международный прогностический индекс IP1, разработанный более 20 лет назад, рассчитывается на основе клинических показателей (возраст, уровень лактатдегидрогеназы в крови, количество пораженных экстранодальных очагов, стадия и общий соматический статус пациента по шкале ECOG). Баллы IP1 могут в определенной степени отражать ответ на лечение, рецидивы и выживаемость пациентов с ДВКЛ, но, поскольку они не учитывают факторы, характеризующие

биологические и молекулярные особенности злокачественной опухоли, прогноз может быть ошибочным [2].

Солидные и гематологические новообразования, включая ДВКЛ, распространяются посредством использования механизмов, позволяющих питать опухоль. В результате ряда ауто- и паракринных стимулов ангиогенез и иммуносупрессия выступают как одновременные процессы [3].

В определенных ситуациях ангиогенез необходим для роста, распространения и инфильтрации злокачественных клеток в тканях [4]. Сначала опухоли могут размножаться и выживать, используя доступные сосуды своего окружения, но по мере роста злокачественные клетки удаляются от питательных веществ и кислорода, становятся гипоксическими и создают новые сосуды для удовлетворения своих метаболических потребностей [5]. Формирование сосудов для диффузной В-крупноклеточной лимфомы при росте, прогрессировании и метастазировании также очень важно [6]. Некоторые наблюдения показывают, что неоангио- и лимфангиогенез при лимфомах может коррелировать с агрессивным течением заболевания, а также участвовать в развитии лекарственной резистентности у больных ДВКЛ [7, 8].

Значимость микроокружения в поддержании роста солидных опухолей уже давно не вызывает вопросов, в то время как при гематологических злокачественных новообразованиях внимание сосредоточено на более автономных фенотипических и функциональных характеристиках [1] и зачастую упускается из виду тот факт, что микроокружение ДВКЛ также оказывает прямое или, возможно, опосредованное влияние на патологический процесс [9].

Трансформированные клетки сами по себе не способны образовывать опухоли с метастатическим потенциалом; этот процесс требует благоприятного микроокружения, которое может иметь решающее значение для прогрессирования опухоли. Взаимная связь между злокачественными клетками и неопухолевыми клетками микроокружения приво-

дит к развитию высокой пролиферации и метастатической способности опухоли [10]. Известно, что клетки крови, в частности лимфоциты и тромбоциты, являются источниками многочисленных факторов роста и их рецепторов, включая эпидермальный фактор роста (EGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста  $\alpha$  и  $\beta$  (TGF $\alpha$  и TGF $\beta$ ), инсулиноподобные факторы (IGF-I и IGF-II), которые играют жизненно важную роль в пролиферации, инфильтрации и метастазировании опухоли [11, 12].

Таким образом, несмотря на то что иммуногистохимические исследования, цитогенетика и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) уже прочно вошли в диагностику гемопоэтических опухолей, гетерогенность ДВКЛ продолжает мешать окончательной реализации персонализированной терапии. Следовательно, поиск новых прогностических биомаркеров, которые обеспечат более точное определение прогноза ДВКЛ и помогут клиницисту вовремя выделить пациентов с плохим ответом на стандартную терапию, по-прежнему актуален.

**Цель исследования.** Изучить содержание в сыворотке крови больных ДВКЛ некоторых факторов роста и их рецепторов для выявления их прогностической значимости в течении заболевания.

**Материалы и методы.** Были обследованы 63 пациента с ДВКЛ, находившихся на лечении в отделении онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2016 по 2020 г. Все больные подписали добровольное информированное согласие на использование результатов исследования в научных целях.

Среди обследованных было 32 мужчины и 31 женщина, средний возраст которых составил 55,6 года (23–88 лет). В каждом случае диагноз ДВКЛ устанавливался на основании результатов гистологического и иммуногистохимического анализа биопсийного материала первичной опухоли. Проводили исследование 5 параметров, включенных в PI. Все пациенты получали стандартное лечение с применением схем R-СНОР.

В сыворотке крови больных до лечения и после 4 курсов (из 6–8 проводимых) полихимиотерапии методом ИФА определяли уровень факторов роста VEGF-A, VEGF-C, EGF, TGF $\beta$ 1, IGF-I, IGF-II и их растворимых рецепторов sVEGFR3, sEGFR, sTGF $\beta$ R2. Также уровень вышеперечисленных факторов роста и их рецепторов определяли в крови условно здоровых доноров (n=20) – мужчин и женщин такого же возраста без злокачественной патологии и хронических заболеваний в стадии обострения.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью критерия Манна – Уитни и t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Анализ полученных данных показал, что больные обладали следующими характеристиками, значимыми для IPI: возраст старше 60 лет – у 24 (38 %) чел., уровень лактатдегидрогеназы выше нормальных значений – у 6 (10 %) чел., общесоматический статус по шкале ECOG  $\geq 2$  – у 56 (86 %) чел., III–IV стадии – у 31 (49 %) чел., поражение больше одного экстранодального органа – у 12 (19 %) чел. Согласно результатам анализа по IPI-показателям высокий и высокий промежуточный риск был определен только у 9 (14 %) чел., остальные 54 (86 %) чел. входили в категорию низкого и низкого промежуточного риска.

Пациенты находились под наблюдением в течение 4 лет и в зависимости от клинического исхода были разделены на 3 основные группы:

1-я группа – пациенты с установленной ремиссией заболевания длительностью в среднем 44 мес., n=36 (57 %);

2-я группа – пациенты с рефрактерной к химиотерапии формой заболевания, n=14 (22 %);

3-я группа – пациенты с выявленными рецидивами после проведенного ранее химиотерапевтического лечения, n=13 (21 %).

Таким образом, группа неблагоприятного исхода была больше, чем прогнозируемая по IPI: 43 % больных вместо 14 %, а ремиссия наступила только у 57 % пациентов вместо предполагаемых 86 %.

В результате лабораторных исследований установлено, что у больных ДВКЛ до лечения, по сравнению с показателями доноров, в крови было повышено содержание VEGF-A в 3,2 раза, VEGF-R3 в 4,1 раза, IGF-I в 4,3 раза, IGF-II в 2,6 раза, TGF $\beta$ 1 в 2,1 раза, но снижен уровень растворимого рецептора sEGFR в 1,5 раза (табл. 1). Соотношения лигандов к растворимым рецепторам, демонстрирующие биодоступность исследуемого фактора роста, также отличались от показателей нормы: VEGF-C/sVEGFR3 было ниже в 4 раза, а EGF/sEGFR и TGF $\beta$ 1/sTGF $\beta$ R2, напротив, выше в 1,9 и 6,1 раза соответственно.

У больных с ранними рецидивами заболевания или рефрактерных к проводимой терапии уровень VEGF-A в сыворотке крови после проведенного лечения по-прежнему превышал показатели здоровых доноров в 2,4 и 3,9 раза соответственно. Только у пациентов с последующей ремиссией концентрация VEGF-A в крови после лечения не имела значимых отличий от нормы и была ниже по сравнению с больными до лечения в 3,5 раза, пациентами с ранними рецидивами – в 2,7 раза и рефрактерными больными – в 3,9 раза.

Содержание VEGF-C в крови больных из групп с рецидивами и рефрактерным течением заболевания не имело значимых отличий от показателей до лечения и показателей у доноров, тогда как у больных с ремиссией оказалось в 1,5 раза ниже.

Таблица 1  
Table 1Уровень факторов роста и их рецепторов в крови больных  
диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от исхода леченияThe level of growth factors and their receptors in the blood of patients  
with diffuse large B-cell lymphoma depending on the treatment outcome

	Норма Norm	Больные до лечения Patients before treatment	Больные с рецидивами Relapsed patients	Рефрактерные больные Refractory patients	Больные с ремиссией Remission patients
VEGF-A	219,6±4,4	693,1±5,89 <sup>1</sup>	520,4±4,60 <sup>1, 2, 3</sup>	845,2±12,4 <sup>1, 2</sup>	196,9±6,3 <sup>3</sup>
VEGF-C	0,21±0,01	0,22±0,009	0,18±0,016 <sup>2</sup>	0,23±0,014 <sup>2</sup>	0,14±0,007 <sup>1, 3</sup>
VEGFR3	15,1±0,28	61,3±1,83 <sup>1</sup>	54,4±1,38 <sup>1, 2</sup>	67,14±2,7 <sup>1, 2</sup>	108,92±3,46 <sup>1, 3</sup>
VEGF- C/sVEGFR3×1000	13,9±1,0	3,59±0,31 <sup>1</sup>	3,3±0,03 <sup>1, 2</sup>	3,4±0,31 <sup>1, 2</sup>	1,28±0,11 <sup>1, 3</sup>
EGF	164,5±3,35	205,5±4,57 <sup>1</sup>	190,3±6,22	217,7±6,3 <sup>1</sup>	196,6±6,21
EGFR	64,7±1,72	44,9±1,95 <sup>1</sup>	46,6±0,93 <sup>1, 2</sup>	42,36±1,92 <sup>1, 2</sup>	69,1±2,46 <sup>3</sup>
EGF/sEGFR	2,5±0,19	4,58±0,44 <sup>1</sup>	4,1±0,39 <sup>1, 2</sup>	5,13±0,49 <sup>1, 2</sup>	2,85±0,26
IGF-I	106,2±3,29	459,8±5,60 <sup>1</sup>	434,9±3,86 <sup>1, 2</sup>	485,6±9,3 <sup>1, 2</sup>	292,3±5,4 <sup>1, 3</sup>
IGF-II	360,6±3,79	950,4±35,3 <sup>1</sup>	1089,3±27,14 <sup>1, 2</sup>	802,7±14,04 <sup>1, 2</sup>	526,6±7,97 <sup>1, 3</sup>
TGFβ1	203,7±8,3	435,7±19,7 <sup>1</sup>	481,3±20,5 <sup>1</sup>	379,9±3,45 <sup>1</sup>	397,2±14,15 <sup>1</sup>
TGFβR2	607,5±40,13	203,8±10,3 <sup>1, 2</sup>	171,3±7,63 <sup>1, 2</sup>	151,96±7,7 <sup>1, 2, 3</sup>	499,1±3,5 <sup>1, 3</sup>
TGFβ1/sTGFβR2	0,35±0,025	2,13±0,11 <sup>1, 2</sup>	3,0±0,17 <sup>1, 2</sup>	2,5±0,16 <sup>1, 2</sup>	0,8±0,02 <sup>1, 3</sup>

**Примечание.** Значимые различия по сравнению с: <sup>1</sup> – показателями нормы (здоровые доноры); <sup>2</sup> – показателями у больных с ремиссией; <sup>3</sup> – показателями до лечения (p<0,05).

**Note.** The differences are significant compared with: <sup>1</sup> – the norm (healthy donors); <sup>2</sup> – remission patients; <sup>3</sup> – patients before treatment (p<0.05).

Уровень растворимого рецептора sVEGFR3 в сыворотке крови у пациентов с благоприятным исходом заболевания оказался значительно выше, чем у больных с рецидивами (в 2 раза) и у рефрактерных (в 1,6 раза), и превышал показатели нормы в 7,3 раза. При этом у всех пациентов с ДВКЛ до лечения содержание sVEGFR3 в сыворотке крови было выше, чем у доноров, в 4 раза, а после лечения у

больных с рецидивами – в 3,6 раза, у рефрактерных пациентов – в 4,5 раза, у пациентов с ремиссией – в 7,3 раза. В результате уровень свободного, активного VEGF-C, рассчитываемый по соотношению VEGF-C/sVEGFR3, оказался у больных до лечения ниже в 4 раза, при этом у больных с неблагоприятным течением заболевания практически не изменился, оставаясь ниже в 4,1 раза по сравнению с доно-

рами, а у пациентов с ремиссией стал значимо ниже, чем у больных с рецидивами и рефрактерным течением, – в среднем в 2,6 раза, а по сравнению с донорами – в 10,9 раза.

В ходе исследования не установлены значимые различия в содержании EGF в крови больных ДВКЛ до лечения и в зависимости от исхода лечения, а также по сравнению с показателями здоровых людей. Однако уровень растворимого рецептора sEGFR был ниже по сравнению с показателями нормы у всех больных до лечения в 1,5 раза, а у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением в 1,4 и 1,5 раза соответственно. Только у лиц с благоприятным исходом лечения уровень sEGFR в крови нормализовался и был выше в среднем в 1,5 раза по сравнению с больными с неблагоприятным эффектом терапии. В результате было установлено, что уровень биологически активного EGF, рассчитываемый по соотношению EGF/sEGFR, был выше нормы до лечения в 1,9 раза, а после лечения у больных с рецидивами в 1,6 раза, у рефрактерных – в 2,1 раза, не отличаясь от нормы только у лиц с ремиссией.

Определение уровня инсулиноподобных факторов роста в крови показало, что у всех пациентов до лечения показатели были выше нормы: IGF-I в 4,3 раза, а IGF-II в 2,6 раза. Вне зависимости от исхода лечения содержание IGF-I в крови превышало норму: при рецидивах в 4,1 раза, при рефрактерном течении в 4,6 раза и при положительном исходе в 2,8 раза. При этом выявлены значимые различия в концентрации IGF-I у пациентов с положительным эффектом лечения по сравнению с больными с рецидивами (в 1,5 раза) и с рефрактерным течением заболевания (в 1,7 раза) ( $p < 0,05$ ).

Также не установлена нормализация после лечения уровня IGF-II в крови: у больных с рецидивами его содержание было выше нормы в 3 раза, у рефрактерных больных в 2,2 раза, а при ремиссии в 1,5 раза. Однако у пациентов с последующей ремиссией содержание IGF-II в крови после лечения было значимо ниже по сравнению с рефрактерными больными (в 1,5 раза) и больными с рецидивами (в 2,1 раза).

Наибольший интерес, на наш взгляд, представляло изучение уровня TGF $\beta$ 1 и его

рецептора TGF $\beta$ R2. Оказалось, что в крови больных ДВКЛ до лечения уровень TGF $\beta$ 1 был в 2,1 раза выше нормативных показателей, а его рецептора – в 3 раза ниже. Уровень TGF $\beta$ 1 в крови всех групп больных вне зависимости от исхода лечения был выше, чем в крови доноров: в 2,4 раза при рецидивах, в 1,9 раза у больных с ремиссией и рефрактерных, между собой показатели не имели достоверных отличий. При этом содержание растворимого рецептора sTGF $\beta$ R2, напротив, было ниже у больных с отрицательным эффектом лечения по сравнению с показателями здоровых доноров: при рецидивах в 3,5 раза, у рефрактерных в 4 раза. Соотношение TGF $\beta$ 1/TGF $\beta$ R2, показывающее уровень свободного, активного фактора роста в крови, у больных с неблагоприятным исходом лечения было выше нормы: при рецидивах и рефрактерности в 8,6 и 7,2 раза, а у пациентов с ремиссией только в 2,3 раза. При этом соотношение TGF $\beta$ 1/TGF $\beta$ R2 при благоприятном исходе лечения значимо отличалось от показателей в группе с рецидивами после лечения (в 3,8 раза) и в группе рефрактерных больных (в 3,2 раза).

**Обсуждение.** Исследование содержания факторов роста при различных солидных опухолях в клинике и эксперименте подтверждает их важную роль в патогенезе злокачественного роста [13, 14]. Есть работы, свидетельствующие о том, что VEGF у больных ДВКЛ участвует не только в неоангиогенезе, но и в ускользании злокачественных клеток от иммунного ответа [15]. Sang et al. при анализе показателей у 65 больных ДВКЛ обнаружили, что у пациентов с повышенным уровнем VEGF была более высокая вероятность экстрарадикального поражения, высокий уровень IPI, двойная экспрессия MYC/BCL2 и высокий уровень Ki-67. Результаты исследования нашей выборки показали, что до лечения у всех больных уровень VEGF-A в сыворотке крови превышал показатели нормы, но была выявлена нормализация этого показателя у пациентов с последующей ремиссией, в отличие от больных с рефрактерным течением заболевания и с ранними рецидивами. Поэтому мы предполагаем, что включение данного иссле-

дования у больных ДВКЛ как дополнения к индексу IPI до начала противоопухолевого лечения не имеет смысла, тогда как на этапах проводимой терапии может принести пользу.

Также в качестве возможного маркера ответа на противоопухолевое лечение на его этапах у больных ДВКЛ можно рассматривать отношение EGF к его растворимому рецептору sEGFR. Коэффициент EGF/sEGFR значимо превышал норму у всех пациентов до лечения, а также при неэффективности терапии, но возвращался к показателям нормы у больных с ремиссией. Известно, что EGFR представляет собой рецептор тирозинкиназы, принадлежащий к семейству HER, является ключевым белком в пролиферации эпителиальных клеток и активно экспрессируется при ряде солидных опухолей; кроме того, эпидермальный фактор роста и его рецептор также связывают с резистентностью раковых клеток к химиотерапевтическим агентам. В то же время только единичные исследования при ДВКЛ подтверждают возможность участия данных факторов роста в механизмах резистентности к лечению [16].

Другими маркерами эффективности противоопухолевого лечения в нашем исследовании оказались TGF $\beta$ 1 с рецептором sTGF $\beta$ R2 и их соотношение. Обнаружилось, что у всех больных ДВКЛ до лечения уровень TGF $\beta$ 1 в сыворотке крови был повышен, а концентрация его растворимого рецептора, напротив, снижена, в результате чего соотношение существенно превышало норму. Только у пациентов с положительным ответом на терапию за счет роста уровня растворимого рецептора соотношение TGF $\beta$ 1/sTGF $\beta$ R2 значимо снижалось, хотя и превышало показатели у здоровых лиц, тогда как у рефрактерных больных и пациентов с рецидивами данный показатель оставался высоким. Известно, что TGF $\beta$ 1 активирует неканоническую передачу сигналов SMAD1/5/9 через TGF $\beta$ R2 в нормальных В-клетках [17]. TGF $\beta$ 1 является многофункциональным противовоспалительным цитокином, который участвует в различных физиологических процессах, включая контроль клеточного цикла, контроль гемопоэза, дифференцировку клеток, ангиогенез, индукцию апоптоза и фор-

мирование клеточного матрикса. В лимфомах экспрессия этого цитокина может быть связана с более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [18].

Результаты нашего исследования хотя и выявили значимые отличия в содержании IGF-I и IGF-II в сыворотке крови у больных с положительным и отрицательным эффектом терапии, однако не установили полной нормализации их концентрации у пациентов с ремиссией. Единичные исследования роли инсулиноподобных факторов роста в патогенезе ДВКЛ свидетельствуют об их участии в сигнальном пути Hippo-YAP и транскрипционном комплексе YAP/TAZ-TEAD, в результате чего они могут стать потенциальными мишенями для противоопухолевой терапии [19].

**Заключение.** По результатам настоящего исследования можно говорить не только о повышении уровня ряда факторов роста в крови больных, но и об изменении их биодоступности за счет связывания с растворимыми рецепторами. Изучение содержания в сыворотке крови больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой на этапах лечения факторов роста и их рецепторов, входящих в основные пути регуляции неоангиогенеза, лимфангиогенеза, пролиферативных процессов и дифференцировки клеток, позволяет выявить пациентов с последующими рецидивами или рефрактерных к проводимой терапии, международный прогностический индекс IPI у которых предполагал благоприятный ответ на проводимое лечение.

Учитывая общепризнанную гетерогенность диффузной В-крупноклеточной лимфомы, применение малоинвазивного и эффективного метода определения некоторых факторов роста и их рецепторов, в частности TGF $\beta$ 1 и растворимого TGF $\beta$ R2, VEGF-A и EGF с растворимым рецептором, у больных ДВКЛ может быть эффективным для прогнозирования течения заболевания, так как на этапах проведенного лечения их концентрация демонстрирует различия между группами больных с последующей ремиссией и рецидивами заболевания, в то время как показатели IPI не всегда являются прогностически значимыми.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Куштова Л.Б.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Куштова Л.Б., Козюк О.В.

Статистическая обработка данных: Бандовкина В.А., Куштова Л.Б.

Анализ и интерпретация данных: Куштова Л.Б., Бандовкина В.А.

Написание и редактирование текста: Куштова Л.Б., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В.

### Литература

1. *Ta R., Yang D., Hirt C., Drago T., Flavin R.* Molecular Diagnostic Review of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Its Tumor Microenvironment. *Diagnostics*. 2022; 12 (5): 1087. DOI: 10.3390/diagnostics12051087.
2. *Okui A., Konomi U., Kanazawa T., Komazawa D., Nakamura K., Matsushima K., Watanabe Y.* Therapeutic Efficacy of Basic Fibroblast Growth Factor in Patients With Vocal Fold Atrophy. *The Laryngoscope*. 2020; 130: 2847–2852. DOI: 10.1002/lary.28541.
3. *Mamgain G., Singh P.K., Patra P., Naithani M., Nath U.K.* Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022; 11 (8): 4151–4158. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_2432\_21.
4. *Rocha L.A., Learmonth D.A., Sousa R.A., Salgado A.J.*  $\alpha\beta 3$  and  $\alpha 5\beta 1$  integrin-specific ligands: from tumor angiogenesis inhibitors to vascularization promoters in regenerative medicine? *Biotechnology advances*. 2018; 36: 208–27. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2017.11.004.
5. *Nussenbaum F., Herman I.M.* Tumor angiogenesis: insights and innovations. *Journal of oncology*. 2010; 2010: 132641. DOI: 10.1155/2010/132641.
6. *Pan Y., Han P., Fang F., Xiao H., Zhu L., Pu J., Hou P.* Analysis of the Correlation of Basic Fibroblast Growth Factor in Serum of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Clinicopathological Efficacy and International Prognostic Index. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2022; 2022: 8311535. DOI: 10.1155/2022/8311535.
7. *Zhang J., Gu Y., Chen B.* Drug-Resistance Mechanism and New Targeted Drugs and Treatments of Relapse and Refractory DLBCL. *Cancer Management and Research*. 2023; 15: 245–255. DOI: 10.2147/CMAR.S400013.
8. *Mamgain G., Singh P.K., Patra P., Naithani M., Nath U.K.* Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022; 11 (8): 4151–4158. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_2432\_21.
9. *Ingravallo G., Tamma R., Opinto G., Annese T., Gaudio F., Specchia G., Perrone T., Musto P., Cazzato G., Bellitti E.* The Effect of the Tumor Microenvironment on Lymphoid Neoplasms Derived from B Cells. *Diagnostics*. 2022; 12: 573. DOI: 10.3390/diagnostics12030573.
10. *Cayrol F., Sterle H.A., Diaz Flaqué M.C., Barreiro Arcos M.L., Cremaschi G.A.* Non-genomic actions of thyroid hormones regulate the growth and angiogenesis of T cell lymphomas. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10: 63. DOI: 10.3389/fendo.2019.00063.
11. *Shen N., Yu Y., Zhang R., Guo Y., Liu M., Tan M., He J.* Expression and Prognostic Value of PIK3CA, VEGF, IL-8, IL-10, and RIP2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *International Journal of Clinical Practice*. 2022; 7: 2637581. DOI: 10.1155/2022/2637581.
12. *Rhéaume M.E., Perreault J., Fournier D., Trépanier P.* Preparation and growth factor characterization of cord blood-derived plasma, serum, growth factor-rich plasma and induced serum. *Cytokine*. 2022; 149: 155756. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155756.
13. *Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М., Каплиева И.В., Тренички Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А.* Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. *Российский журнал боли*. 2017; 3-4: 17–24.
14. *Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Тихановская Н.М., Теплякова М.А., Рядинская Л.А., Удаленкова И.А., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н.* Динамика изменения экспрессии фактора неоангиогенеза VEGF в биоптатах опухолевой

- ткани у больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта при проведении терапии цетуксимабом и химиотерапии. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3 (4): 40–48. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-4.
15. Brito A.B.C., Delamain M.T., Fanelli M.F., Soares F.A., de Souza C.A., Vassallo J., Lima C.S.P. Angiogenesis' related genetic variants alter clinical features and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma patients. *Tumor Biology*. 2021; 43 (1): 129–140. DOI: 10.3233/TUB-211510.
  16. Jin J., Wang L., Tao Z., Zhang J., Lv F., Cao J., Hu X. PDGFD induces ibrutinib resistance of diffuse large B-cell lymphoma through activation of EGFR. *Molecular Medicine Reports*. 2020; 21 (5): 2209–2219. DOI: 10.3892/mmr.2020.11022.
  17. Stelling A., Hashwah H., Bertram K., Manz M.G., Tzankov A., Müller A. The tumor suppressive TGF- $\beta$ /SMAD1/S1PR2 signaling axis is recurrently inactivated in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018; 131 (20): 2235–2246. DOI: 10.1182/blood-2017-10-810630.
  18. Marangon A.V., Colli C.M., Cardozo D.M., Visentainer J.E.-L., Sell A.M., Guimaraes F., Marques S.B.-D., Lieber S.R., Aranha F.J.-P., Zulli R., de Souza V.H., de Souza C.A. Impact of SNPs/Haplotypes of IL10 and IFNG on the Development of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Immunology Research*. 2019; 2019: 2137538. DOI: 10.1155/2019/2137538.
  19. Zhou X., Chen N., Xu H., Wang J., Fang X., Zhang Y., Li Y., Yang J., Wang X. Regulation of Hippo-YAP signaling by insulin-like growth factor-1 receptor in the tumorigenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of hematology & oncology*. 2020; 13 (1): 77. DOI: 10.1186/s13045-020-00906-1.

Поступила в редакцию 13.05.2023; принята 15.02.2024.

#### Авторский коллектив

**Куштова Луиза Беслановна** – врач – детский онколог, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: li\_da0010@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-3002>.

**Франциянц Елена Михайловна** – доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Бандовкина Валерия Ахтямовна** – доктор биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Козель Юлия Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, врач – детский онколог, заведующий отделением детской онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: loronco.k-1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>.

**Дмитриева Виктория Викторовна** – кандидат медицинских наук, врач – детский онколог отделения детской онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: vik-dmitrieva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>.

**Козюк Ольга Владимировна** – врач – детский онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63; e-mail: olya.olgavladimirovna@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>.

#### Образец цитирования

Куштова Л.Б., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В. Прогностическая значимость содержания некоторых факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 2: 108–118. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-108-118.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CERTAIN GROWTH FACTORS AND THEIR RECEPTORS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

L.B. Kushtova, E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, Yu.Yu. Kozel',  
V.V. Dmitrieva, O.V. Kozyuk

National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia,  
Rostov-on-Don, Russia

*The heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the reason for an unfavorable response to therapy in 40 % of patients. Thus, the search for prognostic markers is relevant.*

*Цель. Изучить содержание в сыворотке крови больных ДВКЛ некоторых факторов роста и их рецепторов для выявления прогностической значимости в течении заболевания.*

*The aim of the study is to examine the content of some growth factors and their receptors in the blood serum of patients with DLBCL and to identify prognostic significance during the disease progression.*

*Materials and methods. The ELISA method was used to determine the level of growth factors VEGF-A, VEGF-C, EGF, TGFβ1, IGF-I, IGF-II and their soluble receptors sVEGFR3, sEGFR, sTGFβR2 in the blood serum of patients with DLBCL after 4 courses of polychemotherapy, R-CHOP regimen. Thirty-two men and thirty-one women were enrolled in the study, average age 55.6 years. The parameters of healthy donors were considered the norm. STATISTICA 10.0 was used for data processing.*

*Results. Before treatment, VEGF-A, IGF-I, IGF-II and TGFβ1 levels in the blood serum of all patients exceeded the norm by 2.1–4.3 times; the content of soluble receptors sEGFR and sTGFβR2 was lower by 1.4 and 3 times, respectively; EGF/sEGFR and TGFβ1/sTGFβR2 increased by 1.8 and 6.1 times, respectively. After 4 cycles of R-CHOP VEGF-A and sEGFR levels normalized in patients with subsequent remission; IGF-I, IGF-II, EGF/sEGFR and TGFβ1/sTGFβR2 decreased by 1.6, 1.8, 1.6 and 2.7 times, respectively, compared with the parameters before treatment; sTGFβR2 increased by 2.4 times. Normalization of indicators was not observed in patients with an unfavorable outcome.*

*Conclusion. Minimally invasive and effective method for determining the content of certain growth factors and their receptors, in particular TGFβ1, sTGFβR2, VEGF-A, EGF, and sEGFR, in patients with DLBCL can be effective for predicting the disease progression.*

**Key words:** diffuse large B-cell lymphoma, VEGF-A, VEGF-C, EGF, TGFβ1, IGF-I, IGF-II, sVEGFR3, sEGFR, sTGFβR2.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Author contributions

Research concept and design: Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kushtova L.B.

Literature search, participation in the study, data processing: Kushtova L.B., Kozyuk O.V.

Statistical data processing: Bandovkina V.A., Kushtova L.B.

Data analysis and interpretation: Kushtova L.B., Bandovkina V.A.

Text writing and editing: Kushtova L.B., Kozel' Yu.Yu., Dmitrieva V.V.

### References

1. Ta R., Yang D., Hirt C., Drago T., Flavin R. Molecular Diagnostic Review of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Its Tumor Microenvironment. *Diagnostics*. 2022; 12 (5): 1087. DOI: 10.3390/diagnostics12051087.
2. Okui A., Konomi U., Kanazawa T., Komazawa D., Nakamura K., Matsushima K., Watanabe Y. Therapeutic Efficacy of Basic Fibroblast Growth Factor in Patients With Vocal Fold Atrophy. *The Laryngoscope*. 2020; 130: 2847–2852. DOI: 10.1002/lary.28541.
3. Mamgain G., Singh P.K., Patra P., Naithani M., Nath U.K. Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022; 11 (8): 4151–4158. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_2432\_21.

4. Rocha L.A., Learmonth D.A., Sousa R.A., Salgado A.J.  $\alpha\beta 3$  and  $\alpha 5\beta 1$  integrin-specific ligands: from tumor angiogenesis inhibitors to vascularization promoters in regenerative medicine? *Biotechnology advances*. 2018; 36: 208–27. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2017.11.004.
5. Nussenbaum F., Herman I.M. Tumor angiogenesis: insights and innovations. *Journal of oncology*. 2010; 2010: 132641. DOI: 10.1155/2010/13264.
6. Pan Y., Han P., Fang F., Xiao H., Zhu L., Pu J., Hou P. Analysis of the Correlation of Basic Fibroblast Growth Factor in Serum of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Clinicopathological Efficacy and International Prognostic Index. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2022; 2022: 8311535. DOI: 10.1155/2022/8311535.
7. Zhang J., Gu Y., Chen B. Drug-Resistance Mechanism and New Targeted Drugs and Treatments of Relapse and Refractory DLBCL. *Cancer Management and Research*. 2023; 15: 245–255. DOI: 10.2147/CMAR.S400013.
8. Mamgain G., Singh P.K., Patra P., Naithani M., Nath U.K. Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022; 11 (8): 4151–4158. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_2432\_21.
9. Ingravallo G., Tamma R., Opinto G., Annese T., Gaudio F., Specchia G., Perrone T., Musto P., Cazzato G., Bellitti E. The Effect of the Tumor Microenvironment on Lymphoid Neoplasms Derived from B Cells. *Diagnostics*. 2022; 12: 573. DOI: 10.3390/diagnostics12030573.
10. Cayrol F., Sterle H.A., Diaz Flaqué M.C., Barreiro Arcos M.L., Cremaschi G.A. Non-genomic actions of thyroid hormones regulate the growth and angiogenesis of T cell lymphomas. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10: 63. DOI: 10.3389/fendo.2019.00063.
11. Shen N., Yu Y., Zhang R., Guo Y., Liu M., Tan M., He J. Expression and Prognostic Value of PIK3CA, VEGF, IL-8, IL-10, and RIP2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *International Journal of Clinical Practice*. 2022; 7: 2637581. DOI: 10.1155/2022/2637581.
12. Rhéaume M.E., Perreault J., Fournier D., Trépanier P. Preparation and growth factor characterization of cord blood-derived plasma, serum, growth factor-rich plasma and induced serum. *Cytokine*. 2022; 149: 155756. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155756.
13. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Rozenko L.Ya., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Regulyatsiya angiogeneza faktorami rosta v intaktnoy i patologicheski izmenennoy kozhe samok myshey pri zlokachestvennoy melanome, razvivayushcheysya na fone khronicheskoy boli [Regulation of angiogenesis by growth factors in intact and pathologically altered skin of female mice with malignant melanoma developing with chronic pain]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2017; 3-4: 17–24 (in Russian).
14. L'yanova A.A., Vladimirova L.Yu., Ul'yanova E.P., Abramova N.A., Storozhakova A.E., Popova I.L., Tikhanovskaya N.M., Teplyakova M.A., Ryadinskaya L.A., Udalenkova I.A., Kalabanova E.A., Kabanov S.N. Dinamika izmeneniya ekspressii faktora neoangiogeneza VEGF v biopatakh opukholevoy tkani u bol'nykh ploskokletochnym rakom slizistoy obolochki polosti rta pri provedenii terapii tsetuksimabom i khimioterapii [Dynamics of changes in expression of VEGF neoangiogenesis factor in tumor tissue bioplates in patients with squamous cell carcinoma of oral mucosa receiving cetuximab treatment and chemotherapy]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2022; 3 (4): 40–48. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-4 (in Russian).
15. Brito A.B.C., Delamain M.T., Fanelli M.F., Soares F.A., de Souza C.A., Vassallo J., Lima C.S.P. Angiogenesis' related genetic variants alter clinical features and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma patients. *Tumor Biology*. 2021; 43 (1): 129–140. DOI: 10.3233/TUB-211510.
16. Jin J., Wang L., Tao Z., Zhang J., Lv F., Cao J., Hu X. PDGFD induces ibrutinib resistance of diffuse large B-cell lymphoma through activation of EGFR. *Molecular Medicine Reports*. 2020; 21 (5): 2209–2219. DOI: 10.3892/mmr.2020.11022.
17. Stelling A., Hashwah H., Bertram K., Manz M.G., Tzankov A., Müller A. The tumor suppressive TGF- $\beta$ /SMAD1/S1PR2 signaling axis is recurrently inactivated in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018; 131 (20): 2235–2246. DOI: 10.1182/blood-2017-10-810630.
18. Marangon A.V., Colli C.M., Cardozo D.M., Visentainer J.E.-L., Sell A.M., Guimaraes F., Marques S.B.-D., Lieber S.R., Aranha F.J.-P., Zulli R., de Souza V.H., de Souza C.A. Impact of SNPs/Haplotypes of IL10 and IFNG on the Development of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Immunology Research*. 2019; 2019: 2137538. DOI: 10.1155/2019/2137538.

19. Zhou X., Chen N., Xu H., Wang J., Fang X., Zhang Y., Li Y., Yang J., Wang X. Regulation of Hippo-YAP signaling by insulin-like growth factor-1 receptor in the tumorigenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of hematology & oncology*. 2020; 13 (1): 77. DOI: 10.1186/s13045-020-00906-1.

*Received May 13, 2023; accepted February 15, 2024.*

#### Information about the authors

**Kushtova Luiza Beslanovna**, Pediatric Oncologist, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: li\_da0010@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-3002>.

**Frantsiyants Elena Mikhailovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Deputy General Director, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Bandovkina Valeriya Akhtyamovna**, Doctor of Sciences (Biology), National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Kozel' Yuliya Yur'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: loronco.k-1@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>.

**Dmitrieva Viktoriya Viktorovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Pediatric Oncologist, Department of Pediatric Oncology, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: vik-dmitrieva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>.

**Kozyuk Ol'ga Vladimirovna**, Pediatric Oncologist, National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: olya.olgavladimirovna@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>.

#### For citation

Kushtova L.B., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kozel' Yu.Yu., Dmitrieva V.V., Kozyuk O.V. Prognosticheskaya znachimost' soderzhaniya nekotorykh faktorov rosta i ikh retseptorov v syvorotke krovi u bol'nykh diffuznoy V-krupnokletochnoy limfomoy [Prognostic significance of certain growth factors and their receptors in blood serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2024; 2: 108–118. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-108-118 (in Russian).